

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)7月24日

C 07 D 277/66  
417/12

7330-4C  
7431-4C

// A: 61 K 31/425  
31/445  
31/495

ACB  
ABQ  
ABS  
ADD

(C 07 D 417/12  
277:00  
211:00)

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 2-アリアルベンゾチアゾリン誘導体

⑯ 特 願 昭58-251934

⑰ 出 願 昭58(1983)12月27日

⑱ 発 明 者 岩 尾 順 一

宝塚市野上4-7-27

⑲ 発 明 者 磯 正

堺市丈六197-7

⑲ 発 明 者 大 矢 正 雪

茨木市山手台3丁目27番18号

⑳ 出 願 人 参天製薬株式会社

大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

㉑ 代 理 人 弁理士 滝川 敏雄

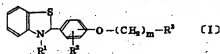
明 細 書

1. 発明の名称

2-アリアルベンゾチアゾリン誘導体

2. 特許請求の範囲

式 [I] で表わされる化合物およびその塩類。



[ 式 中 ,

R<sup>1</sup>は低級アルカノイル基またはホルミル基を示す。

R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン低級アルキル基またはスルファモイル基から選択される一つまたは複数の基を示す。

R<sup>3</sup>は -N<sup>+</sup>(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> または -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> を示す。

R<sup>4</sup>はベンジルカルボニル基、α-ヒドロキシベンジル基、置換ベンジル基、置換ベンジル

カルボニル基または置換α-ヒドロキシベンジル基を示し、該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子から選択される一つまたは複数の基を示す。

R<sup>5</sup>はフェノキシ-低級アルキレン基またはナフタレノキシ-低級アルキレン基を示し、該低級アルキレン基はさらに水酸基で置換されていてもよい。

R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子から選択される一つまたは複数の基を示す。

R<sup>7</sup>は低級アルキル基、シクロヘキシル基、ベンゾイルオキシ-低級アルキレン基または

R<sup>8</sup>は -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- を示し、該ベンゾイル基は低級アルキル基、低級アルカノイル基またはハロゲン原子から選択される一つまたは複数の基で置換されていてもよい。

R<sup>9</sup>はベンゾイルオキシ-低級アルキレン基または R<sup>10</sup>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- を示し、該ベンゾイル基は低級アルキル基、低級アルカノイル基またはハロゲン

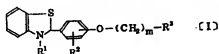
原子から選択される一つまたは複数の基で置換されていてもよい。

mは1~6を示す。

nは3~5を示す。]

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は下記一般式〔I〕で表わされる新規ベンゾチアゾリン誘導体およびその塩類に関する。



〔式中、

R<sup>1</sup>は低級アルカノイル基またはホルミル基を示す。

R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン/低級アルキル基またはスルファオキシル基から選択される一つまたは複数の基を示す。

R<sup>3</sup>は  $\text{--N--C}_6\text{H}_4\text{--R}^4$ 、 $\text{--N--C}_6\text{H}_4\text{--R}^5$ 、 $\text{--N--C}_6\text{H}_4\text{--R}^6$  または  $\text{--N--R}^7$  を示す。

は  $\text{R}^5\text{--C}_6\text{H}_4\text{--(CH}_2\text{)}_n$  を示し、該ベンゾイル基は低級アルキル基、低級アルカノイル基またはハロゲン原子から選択される一つまたは複数の基で置換されていてもよい。

mは1~6を示す。

nは3~5を示す。以下同じ。]

本発明化合物〔I〕は血小管収縮阻害作用、カルシウム拮抗作用等の薬理作用を有し、狭心症、不整脈、血圧症等の治療薬として有用な化合物である。ベンゾチアゾリン誘導体についての報告は数多くあるが、本発明化合物の主要格をなす2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体に関しては、特願昭56-144148号、特願昭57-153289号等に記載されているにすぎない。本発明者らはこれらの2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体について、さらに改良すべく鋭意研究した結果、優れた薬理作用を有する新規2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体を見出した。

本発明化合物〔I〕の合成法の一例として、式〔II〕で示される化合物とH-R<sup>3</sup>で示されるアミン誘導

R<sup>4</sup>はベンジルカルボニル基、α-ヒドロキシベンジル基、置換ベンジル基、置換ベンジルカルボニル基または置換α-ヒドロキシベンジル基を示し、該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子から選択される一つまたは複数の基を示す。

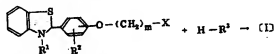
R<sup>5</sup>はフェニル/低級アルキレン基またはナフチル/低級アルキレン基を示し、該低級アルキレン基はさらに水酸基で置換されていてもよい。

R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子から選択される一つまたは複数の基を示す。

R<sup>7</sup>は低級アルキル基、シクロヘキシル基、ベンゾイル/低級アルキレン基または  $\text{R}^8\text{--C}_6\text{H}_4\text{--(CH}_2\text{)}_n$  を示し、該ベンゾイル基は低級アルキル基、低級アルカノイル基またはハロゲン原子から選択される一つまたは複数の基で置換されていてもよい。

R<sup>8</sup>はベンゾイル/低級アルキレン基または

体との反応がある。



〔式中、Xはハロゲン原子を示す。〕

上記反応には特に必要な条件はなく、一般にアミン誘導体とハライドとの反応に用いられる方法を利用することができる。例えば、式〔II〕で示されるハライドとアミン誘導体を混合して加熱する方法や有機溶媒中でトリエタールアミン等の塩基の存在下で反応させる方法等が用いられる。

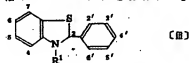
本発明化合物〔I〕は薬付加塩の形態とすることができ、該付加塩は無機酸または有機酸を使用し常法にて得られる。医薬として許容される塩を形成する適当な酸の例として、塩酸、硫酸、リン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、シユウ酸、コハク酸、タエン酸、メタンスルホン酸、ペラトールエンスルホン酸等が挙げられる。

本発明化合物〔I〕は一個またはそれ以上の不飽

炭素原子を有するので立体異性体が存在する。これらはいずれも不透明の範囲に包含される。

以下に実施例を示す。

NMR における各プロトンの帰属は下記式 (II) の番号に従う。但し、帰属していない芳香族プロトンはアロマチックHと総称する。



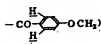
また、 $-OCH_3$ 基は上式 (II) の  $C_2$  位から  $C_9$  位までのフェニル基に置換されている場合は  $-OCH_3(P)$ 、側鎖アミン部に置換されている場合は  $-OCH_3(A)$  と区別した。

実施例 1.

3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[4-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペリジン]ブチル]フェニル]ベンゾチアゾリン・シウ酸塩の製造

3-アセチル-2-[2-(4-クロロブチル)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

6.36~6.73 (3H, m,  $C_9$ -H及び $-CO_2H \times 2$ ),  
6.73~7.39 (8H, m,  $C_5$ -H及びアロマチックH),  
7.73~8.22 (3H, m,  $C_4$ -H及び



実施例 1) と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[2-[4-[4-(2-ヒドロキシ-3-(1-ナフチルオキシ)プロピル)-1-ピペリジン]ブチル]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン・ニマレイン酸塩

収率 80%

融点 174~175℃分解 (メタノール・アセトニトリル)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ )

3392, 1655, 1615, 1571, 1464,  
1462, 1376, 1354, 1269, 1206,

1099, 863, 766, 746

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

(1.60  $\delta$ ) と 4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン (1.78  $\delta$ ) を 110~120℃で2時間加熱攪拌する。室温にもどしクロロホルム (30 ml) に溶解する。クロロホルム層を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。クロロホルムを減圧留去し、得られる油状残液にシウ酸 (0.36  $\delta$ ) のメタノール (5 ml) 溶液を加えることにより複配化合物 1.21  $\delta$  (収率 45%) を得る。

融点 97~103℃ (メタノール・アセトニトリル)  
IR (KBr,  $cm^{-1}$ )

1664, 1597, 1465, 1377, 1276

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.50~2.36 (8H, m,  $-OCH_3(CH_2)_3CH_2N<$ ),  
2.22 (3H, s,  $-COCH_3$ ),  
2.73~3.85 (7H, m,  $-CH_2N(CH_2)_3CH-$ ),  
3.62 (3H, s,  $-OCH_3(P)$ ),  
3.88 (3H, s,  $-OCH_3(A)$ ),  
3.92~4.32 (2H, m,  $-OCH_2$ ),

1.57~2.03 (4H, m,  $-OCH_3(CH_2)_3CH_2N<$ ),  
2.22 (3H, s,  $-COCH_3$ ),  
2.60~3.40 (12H, m,  $-CH_2N(CH_2)_3N-CH_2-$ ),  
3.53 (3H, s,  $-OCH_3(P)$ ),  
3.73~4.57 (6H, m,  $-OCH_2$ -及び  
 $-CHCH_2O-$ ),  
OH

6.16 (4H, s,  $H$   $\times 2$ ),  
6.42 (1H, d,  $J=2.0$  Hz,  $C_4$ -H),  
6.60~8.40 (14H, m,  $C_1$ -H及びアロマチックH),  
8.50~9.67 (4H, br,  $-CO_2H \times 4$ )

3-アセチル-2-[2-[4-(N-(2-インダニル)-N-メチルアミノ)ブチル]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン・シウ酸塩

収率 60%

融点 192.5~194℃分解 (メタノール・アセトニトリル)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ )



1.66~2.32 (8H, m,  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ),

2.23 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ),

2.75~4.05 (7H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ),

3.53 (3H, s,  $-\text{OCH}_3(\text{P})$ ),

4.06 (2H, m,  $-\text{OCH}_2-$ ),

6.04 (2H, s,  $\text{H}-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})$ ),

6.45 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6-\text{H}$ ),

6.67~7.38 (5H, m, アロマチックH),

6.93 (1H, s,  $\text{C}_4-\text{H}$ ),

7.45 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ ),

7.70~8.19 (1H, m,  $\text{C}_4-\text{H}$ ),

7.97 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ )

3-アセチル-2-[2-(4-(4-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-1-ピペリジル)ブトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン・マレイン酸塩

収率 45%

融点 184~185°C (メタノール-アセトニトリ

ル)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

3370, 1638, 1571, 1487, 1476, 1457

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

0.83~2.06 (9H, m,  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ),

2.20 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ),

2.55~3.47 (6H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ),

3.54 (3H, s,  $-\text{OCH}_3(\text{P})$ ),

3.80~4.20 (2H, m,  $-\text{OCH}_2-$ ),

4.20~4.50 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ),

4.83~5.73 (1H, br,  $-\text{OH}$ ),

5.97 (2H, s,  $\text{H}-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})$ ),

6.35~7.47 (12H, m,  $\text{C}_2-\text{H}$ 及びアロマチックH),

7.60~8.10 (1H, m,  $\text{C}_4-\text{H}$ )

3-アセチル-2-[2-(4-(2-フェニルチアゾリジン-3-イル)ブトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン・塩酸塩

収率 50%

融点 199~200.5°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

3700~3100, 2800~2100, 1670,

1498, 1463, 1378, 1273, 1210

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.44~2.29 (4H, m,  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}<$ ),

2.20 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ),

2.68~4.21 (8H, m,  $-\text{OCH}_2$ -及び

$\text{CH}_2-\text{CH}_2$   
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ),

3.57 (3H, s,  $-\text{OCH}_3(\text{P})$ ),

5.75 (1H, s,  $-\text{N}(\text{H})$ ),

6.44 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6-\text{H}$ ),

6.77~8.08 (12H, m,  $\text{C}_2-\text{H}$ 及びアロマチックH),

11.23~12.80 (1H, br,  $\text{HCl}$ )

3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-(4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル]

チアゾリジン-3-イル)ブトキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン・塩酸塩

収率 60%

融点 148~151°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

3700~3100, 2800~2200, 1664,

1591, 1498, 1464, 1424, 1377,

1327, 1273, 1208, 1122

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ )

1.45~2.31 (4H, m,  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}<$ ),

2.18 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ),

2.54~4.23 (8H, m,  $-\text{OCH}_2$ -及び

$\text{CH}_2-\text{CH}_2$   
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ),

3.54 (3H, s,  $-\text{OCH}_3(\text{P})$ ),

3.64 (3H, s,  $-\text{OCH}_3(\text{A})$ ),

3.79 (6H, s,  $-\text{OCH}_3(\text{A}) \times 2$ ),

5.62 (1H, br s,  $-\text{N}(\text{H})$ ),

6.39 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6-\text{H}$ ),

6.63~7.34 (8H, m,  $\text{C}_2-\text{H}$ 及びアロマチック

H)。

7.72~8.13(1H, m, C<sub>4</sub>-H)。

11.96~13.04(1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[2-[5-[N-(2-ベンゾイルオキシエチル)-N-シクロヘキシル]アミノ]ベンチルオキシ-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン・塩酸塩

収率45%


IR(KBr, cm<sup>-1</sup>)

2928, 1719, 1665, 1494, 1464,

1376, 1270, 1208, 1106, 712

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)0.84~2.33(16H, m, -OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHN-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>),2.19(3H, s, -COCH<sub>3</sub>),2.93~3.81(5H, m, -CH<sub>2</sub>N<sup>CH</sup><sub>2</sub>-),3.55(3H, s, -OCH<sub>3</sub>(P)),3.82~4.21(2H, m, -OCH<sub>2</sub>-),4.58~4.92(2H, m, -CH<sub>2</sub>OCO-),6.42(1H, d, J=2.5Hz, C<sub>6</sub>-H),6.64~7.68(9H, m, C<sub>2</sub>-H及びアロマチック

H)。

7.70~8.08(3H, m, C<sub>4</sub>-H及び-CO-)  
10.88~11.30(1H, br, HCl)

実施例3。

3-アセチル-2-[2-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ビベリル]ブトキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン・マレイン酸塩の製造

3-アセチル-2-[2-(4-プロモブトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(1.53g)と4-(4-フルオロベンゾイル)ビベリル(0.73g)のエタノール(4ml)溶液に、トリエチルアミン(0.35g)を加え、1.5時間加熱還流する。溶液にもどしクロロホルム(20ml)に溶解し、1規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。クロロホルムを減圧留去して得られる油状残物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。得られた油状物(1.28g)を酢酸エチル(5ml)に溶解し、マレイン酸


(0.26g)の酢酸エチル(5ml)溶液を加えることにより標記化合物1.31g(収率55%)を得る。

融点146~149℃(酢酸エチル-エタノール)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>)


1671, 1594, 1494, 1462, 1375,

1346, 1274, 1232, 1208

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)1.43~2.40(8H, m, -OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHN<sup>CH</sup><sub>2</sub>-),2.23(3H, s, -COCH<sub>3</sub>),2.77~3.87(7H, m, -CH<sub>2</sub>N<sup>CH</sup><sub>2</sub>-CH-),3.57(3H, s, -OCH<sub>3</sub>(P)),3.87~4.36(2H, m, -OCH<sub>2</sub>-),6.03(2H, s, )6.43(1H, d, J=2.5Hz, C<sub>6</sub>-H),

6.60~7.22(7H, m, アロマチックH),

7.19(1H, s, C<sub>2</sub>-H),

7.60~8.12(3H, m, C<sub>4</sub>-H及び-CO-)

実施例3と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[2-[4-(4-ベンゾイルカルボニル)-1-ビベリル]ブトキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン・マレイン酸塩

収率55%

融点152~154℃(メタノール)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>)

3400, 1706, 1669, 1571, 1490,  
1458

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)0.86~2.36(8H, m, -OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHN<sup>CH</sup><sub>2</sub>-),2.23(3H, s, -COCH<sub>3</sub>),2.58~3.76(7H, m, -CH<sub>2</sub>N<sup>CH</sup><sub>2</sub>-CH-),3.57(3H, s, -OCH<sub>3</sub>(P)),3.79~4.26(2H, m, -OCH<sub>2</sub>-),3.89(2H, s, -COCH<sub>2</sub>-),6.03(2H, s, )6.12(1H, d, J=2.0Hz, C<sub>6</sub>-H),

6.26~7.56(11H, m, C<sub>4</sub>-H及びアロマチックH)。

7.58~8.08(1H, m, C<sub>4</sub>-H)

実施例 4.

3-アセチル-2-[2-(3-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ビベリル)プロポキシ)-5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリンの製造

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン(3.93g)のアセトン(20ml)溶液にヨウ化ナトリウム(3.50g)を加え、2時間加熱還流する。室温にもどし、アセトンを減圧留去したのちベンゼン(20ml)および4-(4-フルオロベンゾイル)ビベリル(4.20g)を加え、9時間加熱還流する。室温にもどし、クロロホルム(100ml)を加える。クロロホルム層を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。クロロホルムを減圧留去して得られる油状残物をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物3.10g(収率55%)を得る。

融点 169~172℃

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>)

1665, 1588, 1508, 1489, 1460,  
1449, 1376, 1330, 1262

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)

1.57~3.53(13H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>  
 $\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH-} \\ \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH-} \end{array}$ ),  
 2.33(3H, m, -COCH<sub>3</sub>),  
 4.25(2H, t, J=6.0Hz, -OCH<sub>2</sub>-),  
 6.83~8.30(12H, m, C<sub>4</sub>-H及びアロマチク  
 タH)

出願人 参天製薬株式会社

代理人 堀川 敏 雄